UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

413

ANNÉE 1900-1901 N° ~~423~~

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Cellules géantes et des Leucocytes

DANS LES

ÉPITHÉLIOMAS MALPIGHIENS

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1901

PAR

Pierre POLIER

Noms des Examinateurs : MM. AUDRY, *Président.*
CAUBET, ✻, ✪ I.
RISPAL.
FRENKEL.
Assesseurs.

TOULOUSE

IMPRIMERIE MARQUÉS & Cie, BOULEVARD DE STRASBOURG, 22

—

1901

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1900-1901 N° 423

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Cellules géantes et des Leucocytes

DANS LES

ÉPITHÉLIOMAS MALPIGHIENS

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1901

PAR

Pierre POLIER

ACAD. LUGDUNAT. BIBL.

NOMS DES EXAMINATEURS : MM. AUDRY, *Président.*
CAUBET, ✠, ✪ I.
RISPAL.
FRENKEL.
Assesseurs.

TOULOUSE

IMPRIMERIE MARQUÉS & Cie, BOULEVARD DE STRASBOURG, 22

—

1901

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM.	CAUBET, ✻, ✪ I.
Assesseur		FRÉBAULT, ✪ I.

PROFESSEURS

Anatomie	MM.	CHARPY, ✪ I.
Histologie normale		TOURNEUX, ✪ A.
Physiologie		ABELOUS, ✪ A.
Anatomie pathologique		TAPIE, ✪ I.
Pathologie et thérapeutique générales		HERRMANN, ✪ I.
Pathologie interne		ANDRÉ, ✻, ✪ I.
Pathologie externe		PÉNIÈRES, ✪ A.
Médecine opératoire		LABÉDA, ✪ I.
Thérapeutique		SAINT-ANGE ✪ I.
Hygiène		GUIRAUD, ✪ I.
Clinique médicale		CAUBET, ✻, ✪ I. MOSSÉ, ✻, ✪ A.
Clinique chirurgicale		JEANNEL, ✪ I. CHALOT, ✪ A.
Clinique obstétricale		CROUZAT, ✪ A.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		AUDRY.
Clinique des maladies mentales		RÉMOND, ✪ A.
Pharmacie		DUPUY, ✪ I.
Chimie et Toxicologie		FRÉBAULT, ✪ I.
Matière médicale		BRÆMER, ✪ I.
Histoire naturelle		LAMIC, ✪ A.

CHARGÉS DE COURS

Anatomie topographique	MM.	SOULIÉ.
Physique		MARIE, ✪ A.
Chimie		GÉRARD.
Histoire naturelle		SUIS.
Médecine légale		GUILHEM
Bactériologie		MOREL, ✪ A.
Clinique des maladies des enfants		BÉZY, ✪ A.
Clinique ophthalmologique		VIEUSSE ✻.
Hydrologie		GARRIGOU, ✪ I.
Pathologie expérimentale		MAUREL, ✪ ✻, ✪ A.
Cours élémentaire aux sages-femmes		AUDEBERT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie interne et Médecine légale	MM.	MOREL, ✪ A. RISPAL. FRENKEL.
Chirurgie		BAUBY. CESTAN.
Accouchements		AUDEBERT.
Anatomie et Histologie		SOULIÉ
Physiologie		BARDIER, ✪ A.
Chimie		GÉRARD.
Physique		N...
Pharmacie		N...

Secrétaire de la Faculté..... M. CHAUDRON, ✪ I.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES PARENTS

MEIS ET AMICIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546521_0040

PRÉFACE

Nous nous proposons d'étudier un point très restreint de l'histoire des épithéliomas malpighiens, c'est-à-dire les cellules géantes qu'on y observe. C'est là le véritable sujet de notre étude. La force des choses nous a amené à étendre un peu plus notre cadre, mais nous devons prévenir que si nous abordons l'étude de la phagocytose dans ces mêmes épithéliomas, c'est à un titre relativement accessoire.

D'une manière générale, nous nous sommes cantonné étroitement dans les limites d'un sujet qui peut déjà paraître par lui-même peu étendu ; mais c'était notre seule chance d'apporter une contribution un peu intéressante à l'étude si complexe et si difficile de l'Histologie des tumeurs. Nous avons été aussi sobre que possible en ce qui touche l'exposé de la question, et il nous a paru préférable de donner aux figures plus d'importance qu'on ne le fait

d'ordinaire dans une thèse. Nous avons pensé qu'ainsi nous aurions plus de chances d'être utile.

Le très grand avantage de la photomicrographie est que l'on peut produire des observations telles que chacun peut les interpréter, les critiquer, et les utiliser de la manière qui lui paraît préférable.

Nous ne saurions commencer ce travail qui doit marquer le terme de nos études médicales sans adresser l'expression de notre reconnaissance à tous nos Maîtres de la Faculté et de l'Hôpital qui nous ont aidé à les mener à bonne fin.

Nous devons une gratitude toute particulière à M. le Professeur Audry dont la bienveillance à notre égard ne s'est jamais démentie. Pendant les deux semestres que nous passâmes dans son service en qualité d'externe, il fut pour nous le plus indulgent des maîtres et le meilleur des conseillers. Il a bien voulu nous désigner le sujet de la présente thèse et nous aider de ses précieux conseils. C'est grâce aux ressources du laboratoire de dermatologie dont l'accès nous

fut si libéralement ouvert, que nous avons pu l'illustrer des planches qui y sont jointes.

M. le Professeur Caubet, doyen de la Faculté, fut notre premier maître à l'hôpital ; qu'il reçoive ici nos remerciements respectueux. Son enseignement aplanit pour nous les premières difficultés de la clinique médicale et il ne cessa de nous témoigner sa sollicitude pendant tout le cours de nos études.

Nous sommes heureux d'avoir été l'élève de M. le Professeur Jeannel dont nous n'oublierons pas les savantes leçons. nous le prions d'agréer l'expression de notre reconnaissance.

Enfin nous remercions M. le Professeur agrégé Rispal qui a bien voulu nous communiquer une pièce dont l'observation figure plus loin, et aussi notre ami M. Dalous, interne des hôpitaux, à qui nous en devons une autre.

INTRODUCTION

Nous n'avons pas l'intention, ni même la possibilité de résumer, ou même de signaler ici, les travaux relatifs à la cellule géante et à son origine histogénique.

On peut se reporter à la thèse de M. Laulanié[1] pour y retrouver les données les plus générales.

On doit ajouter que les recherches récentes tendent, de plus en plus, à faire jouer aux leucocytes le rôle essentiel dans les cellules géantes dites irritatives, par exemple dans celles de la tuberculose, ou encore celles que l'on observe autour d'un grand nombre de corps étrangers.

Néanmoins, il apparaît de la manière la plus certaine que les éléments multinucléés peuvent apparaître dans les tissus de l'homme, dans les conditions les plus variées et suivant des processus histologiques entièrement différents.

On peut, si l'on veut, leur considérer trois origines

(1) Laulanié. Etude critique et expérimentale sur les cellules géantes normales et pathologiques. Thèse de Lyon, 1888.

possibles : ou bien il s'agit de cellules géantes angioplastiques, c'est-à-dire liées à un travail de végétation vasculaire sanguine.

Une deuxième espèce comprend les cellules géantes d'origine épithéliale, et celle-ci peut se diviser en variétés nombreuses.

Nous laissons de côté la question de l'origine endothéliale de certains éléments multinucléés. Dans la tuberculose même, on a voulu faire jouer un rôle actif aux épithéliums dans la constitution des cellules géantes ; on trouvera plus loin quelques données historiques à ce sujet. Actuellement, il y a encore de vives discussions dans lesquelles nous ne voulons pas entrer.

D'autre part, la thèse récente de M. Gondre, sur l'épithélioma ectoplacentaire, montre encore l'existence d'une variété de cellules géantes d'origine épithéliale. Enfin, une partie de celles que nous nous proposons d'étudier spécialement, mais non pas toutes, ont probablement une signification analogue.

Nous laissons à d'autres le soin d'agiter la question de savoir si les cellules géantes angioplastiques peuvent ou non être regardées comme des éléments d'origine épithéliale.

Enfin la troisième classe des cellules géantes, et la plus nombreuse assurément, est celle des éléments multinucléés dont l'origine leucocytaire est certaine ou vraisemblable.

Presque toujours, ces dernières, ainsi que nous

l'avons indiqué, appartiennent à des processus irritatifs, c'est-à-dire que la phagocytose y semble jouer un rôle tout à fait actif. Quant à savoir si, au cours de la tuberculose par exemple, les éléments multinucléés peuvent se produire aux dépens de cellules épithéliales, c'est un fait que nous n'avons pas à éclaircir. Mais nous verrons plus loin que l'origine épithéliale certaine de quelques plasmodiums ne comporte assurément pas, comme on l'a voulu dire, une signification tuberculeuse.

Au cours des pages qui suivent, on verra la nécessité d'être éclectique. Parmi les cellules géantes que nous offrent les épithéliomas et en particulier les épithéliomas malpighiens, qui font seuls l'objet de ce travail, on pourra constater qu'il en est qui se classent dans chacune des trois variétés[1].

(1) Sur les cellules géantes qu'on rencontre associées à des épithéliomas non malpighiens, cf. : Glockner, in Ziegler's Beiträge, 1899, page 73.

CHAPITRE I

Historique

Il y a un assez grand nombre de documents relatifs à la question des cellules géantes trouvées en présence d'éléments épithéliaux. Mais nous devons dire que la plupart de ces faits restent entièrement en dehors du cadre que nous nous sommes tracé.

En effet, ils se rapportent à des observations de cellules géantes en rapport avec les parois épithéliales de kystes sous-cutanés. Cette question a été étudiée dans la thèse de M. Rouanet[1] et nous n'avons pas l'intention d'y revenir.

Au contraire, en ce qui touche la question des cellules géantes associées aux épithéliomas, les renseignements sont infiniment moins nombreux, si, comme nous l'avons jugé nécessaire, on se contente d'étudier les épithéliomas d'origine ectodermique, qui se trouvent ici être tous des épithéliomas malpighiens, se rapprochant habituellement de l'épithé-

(1) Rouanet. Tumeurs orthocystiques du cuir chevelu. Th. de Toulouse, 1894.

lioma lobulé à globes cornés tel qu'il est compris par les classiques.

Il y a très longtemps qu'on a signalé l'existence d'éléments multinucléés dans le cancer. Ainsi les Mutterzellen de Wirchow et de Forster ne seraient au dire de Krauss que des cellules géantes. Eberth en a décrit dans un épithélioma de la pie-mère. Friedländer les a signalés dans les couches périphériques d'un ulcus rodens; d'après lui, Köster en avait également trouvé dans le cancer

Si l'on serre cet historique de plus près, l'on voit qu'une des premières mentions précises de cellules géantes dans des cancroïdes cutanés est due à Malherbe et Chenantais, dans le travail de ce dernier consacré à l'épithélioma calcifié des glandes sébacées[1]. Il signale l'existence fréquente de cellules géantes situées tantôt au milieu du tissu conjonctif inter-épithélial, tantôt sur les bords et au voisinage immédiat de l'épithélium, tantôt au centre du lobule même; Chenantais fait des cellules géantes une caractéristique de l'épithélioma calcifié, car, dit-il, on ne les trouve pas dans l'athérome calcifié pur de tout mélange d'épithélioma, et, à sa connaissance, on ne les a pas signalées dans l'épithélioma ordinaire. Il croit que les cellules épithéliales calcifiées se forment aux dépens des cellules géantes. En effet, ces masses protoplasmiques ne peuvent avoir de rôle vaso-

(1) Chenantais. De l'épithélioma calcifié. Th. de Paris, 1881.

formateur ; car il y a disproportion entre leur profusion et le petit nombre des vaisseaux. Il y aurait génèse de l'épithélioma par fragmentation d'une masse sarcodique semée de noyaux, telle que l'aurait comprise Robin.

Les cellules géantes furent signalées par Kauffmann dans ses expériences d'enkatarraphie, c'est-à-dire en somme dans l'étude des kystes épidermiques expérimentaux.

Les kystes sous-cutanés (athérome des anciens) ont été étudiés en 1892 par MM. Audry et Lacroix. Enfin, ils ont fait l'objet d'une série de travaux dont le plus connu sur les athéromes multiples est dû à Franke. Il y en a une série d'autres de MM. Goldmann, Kœnig, Bohm, de M. Krückmann et de M. Audry encore sur le même sujet ; et tous font mention des cellules géantes. Mais nous avons dit plus haut que nous laissions de côté les faits de ce genre qui ont été envisagés dans la thèse de Rouanet.

La présence des cellules géantes dans les épithéliomas est indiquée dans le manuel de Klebs qui les signale au milieu même de la nappe épithéliale ; mais le premier travail en date exclusivement consacré au sujet qui nous occupe ici est celui de Krauss [1].

Krauss, sur 70 épithéliomas, avait trouvé 10 fois des

(1) Ed. Krauss. Beiträge zu Riezenzellenbildung in epithelialen Geweben : Arch. de Virchow, 1884, t. 95, p. 249.

cellules géantes ; c'étaient : 3 épithéliomas de la région temporale, 1 de la mâchoire inférieure, 1 de la mâchoire supérieure, 1 de la face, 1 de la lèvre inférieure, 2 du clitoris, 1 de l'utérus. Il donnait de bonnes figures et insistait sur ce fait, que les noyaux sont clairs, vésiculeux, qu'ils contiennent un ou deux petits corpuscules granuleux, qu'ils ont, en somme, l'aspect de noyaux épithéliaux. Il signalait en plus l'existence d'autres petits noyaux, habituellement périphériques, plus fortement teintés. Le protoplasma était granuleux ou homogène ; elles n'avaient aucune réaction colorante spéciale, leurs formes et leurs dimensions étaient variables.

En examinant ces figures, on y voyait, légèrement dessinée, comme une trace de structure feuilletée semblant indiquer la coalescence de cellules épithéliomateuses. Leur siège était variable, tantôt autour des nappes épithéliales, tantôt au bord des lobules, tantôt à leur centre.

Krauss concluait que, dans les épithéliomas, il y a des cellules géantes d'origine épithéliale, qu'elles se développent par multiplication des noyaux et confluence des cellules épithéliomateuses, sans du reste être très affirmatif.

Krauss avait trouvé, en outre, une cellule géante dans un adénome sébacé, et il rappelait l'histoire de toutes les cellules géantes auxquelles on avait assigné une origine épithéliale, c'est-à-dire les recherches de Buhl, Klein, Friedlander, Talma, Arnold, pour le foie ;

de Gaulé et Arnold pour le rein; de Gaulé, Lubinow, Walschtein pour le testicule.

En 1894, M. Ribbert publie une série d'observations d'épithéliomas où il avait trouvé des cellules géantes. Ces cas sont au nombre de onze et situés comme il suit : six fois à la lèvre, une fois sur les gencives, une fois sur la paupière inférieure, une fois sur la langue. Pour M. Ribbert, il s'agit dans tous ces cas de tuberculose associée primitivement ou secondairement au cancer. Il nous est impossible de partager sa manière de voir, à l'appui de laquelle il n'apporte aucune bonne raison.

Après le travail de Krauss, il existe un certain nombre de cas publiés par Krückmann, par Brosch, mais qui ne se rapportent qu'indirectement à ce sujet. Notons toutefois que Brosch soutient, à ce propos, l'origine endothéliale des cellules géantes.

Le travail de MM. Audry et Constantin relate l'observation d'un homme de 45 ans porteur d'un épithélioma de la joue droite[1]. Il présente, en outre, deux gros ganglions globuleux et mobiles dans le creux sus-claviculaire droit. Sur le dos des deux mains, végétations croûteuses d'hyperkératose épithélioma-teuse au début. Ablation des deux ganglions et de la tumeur.

La tumeur primitive est un épithélioma du type malpighien, avec globes cornés. Pas de cellules

(1) Archives provinciales de Chirurgie. Septembre 1898.

géantes, mais la tumeur ayant récidivé après extirpation, on y trouve un certain nombre de belles cellules géantes.

Dans les ganglions, le tissu épithéliomateux, à globes cornés, a conservé le caractère épidermique.

Il présente des altérations consistant en des phénomènes de dégénérescence qui convertissent, par endroits, les nappes épithéliomateuses en masses presque amorphes parsemées de noyaux en voie de destruction.

Ailleurs, le tissu épithéliomateux est morcelé et dissocié par de nombreux lymphocytes.

De nombreuses cellules géantes très développées siègent au pourtour ou au centre de l'épithélioma et dans tous les cas affectent avec lui d'évidents rapports de contiguïté.

Elles occupent parfois le centre de pseudo-tubercules constitués par des cellules épithélioïdes résultant pour les auteurs de la transformation des cellules épithéliales.

MM. Audry et Constantin pensent que les cellules géantes qu'ils ont observées ne résultent pas de la fusion des éléments épithéliaux dont la dégénérescence signalée plus haut ne dissimule que grossièrement l'aspect des cellules géantes authentiques.

Ils n'admettent pas la nature tuberculeuse de ces cellules géantes ni des pseudo-tubercules dans lesquels elles sont parfois incluses.

Ils les croient d'origine probablement leucocytaire

et consécutives à la phagocytose des cellules de l'épithélioma par les globules blancs, ce processus représentant un mode de guérison spontanée.

Au congrès pour l'étude de la tuberculose de la même année, M. Paviot a communiqué un cas de lupus avec épithélioma qu'il considérait comme un hybride tuberculo-épithéliomateux.

Dans l'observation qu'il publia, il s'agit d'une femme de 45 ans qui avait présenté depuis l'âge de 10 ans un lupus de la région temporo-malaire droite. Trente-quatre ans après, apparition d'une tumeur dans la même région, ablation et examen histologique.

La tumeur excisée était un épithélioma lobulé à globes cornés; au centre de la tumeur, on remarquait la présence de cellules géantes situées en plein tissu épithélial. A la périphérie, pas de cellules géantes. Elles étaient absentes de même dans les rares tractus conjonctifs du stroma. « Nous ferons remarquer », dit M. Paviot dans sa communication, « que bien souvent il est possible de voir que c'est par la fusion, par la coalescence des cellules épithéliales cancéreuses que les cellules géantes se forment. »

Autour des cellules géantes ainsi formées, rien ne rappelait une formation nodulaire avec ses zones épithélioïdes et embryonnaires.

Il nous paraît impossible d'accepter l'opinion de M. Paviot considérant comme tuberculeuses ces

cellules géantes dont lui-même est obligé de considérer l'origine histogénique comme épithélioma-teuse. Nous ne saisissons pas par suite de quel mécanisme ; les cellules de l'épithélioma pourraient être influencées par le bacille de Koch, de telle sorte qu'elles arrivent à se transformer en éléments multinucléés. En réalité, il s'agit tout simplement d'une cellule géante épithéliomateuse telles que Krauss les avait étudiées et telles qu'elles font précisément l'objet de ce travail.

Quant aux critiques adressées par M. Paviot au travail de Krauss et à ses figures, elles ne nous ont pas paru justifiées.

Un des derniers travaux en date est celui de Bescher, publié en 1899 [1]. On y trouvera des indications bibliographiques assez étendues, mais omettant du reste le travail de MM. Audry et Constantin.

Les observations de Bescher sont au nombre de quatre.

La première est celle d'un vieillard présentant un cancroïde du pied. L'examen histologique montre un cancroïde du type papillaire avec globes cornés et, dans le tissu conjonctif intersticiel, on trouve des cellules géantes nombreuses. Les noyaux, au nombre de 60 et plus, contiennent chacun un ou

(1) Bescher. Uber Riezenzellenbildung in Cancroïden. Archives de Virchow, 1899, vol. 156, p. 62.

plusieurs corpuscules nucléaires et présentent un caractère franchement épithélioïde. Ils occupent le centre de la cellule ou un de ses pôles. Le protoplasma est granuleux et trouble. Il contient de petites inclusions rondes, brillantes, réfringentes et colorées en jaune par l'acide picrique; ce sont des débris de cellules cornées. On trouve des traces de l'attaque des cellules épithéliales par les leucocytes, phénomène considéré par Bescher comme un processus de guérison.

Deuxième cas. — Homme de 57 ans, porteur d'un épithélioma développé sur une fistule consécutive à une ostéomyélite du tibia droit. Désarticulation du genou.

L'examen histologique de la tumeur fait voir un cancroïde typique avec forte dégénérescence cornée et nombreux globes. De nombreuses cellules géantes semblables aux précédentes se pressent autour de ces globes. Les noyaux sont nombreux et identiques quant à leurs caractères et leur répartition. Le protoplasma contient de même des inclusions de débris cornés. Une fois, les cellules géantes sont vues à la périphérie et envoient des prolongements protoplasmiques entre les nappes cornées.

Enfin, on retrouvera les mêmes cellules géantes avec les mêmes inclusions dans le tissu conjonctif inter-épithéliomateux.

Çà et là, les globes cornés renferment de petits abcès.

Troisième cas. — Carcinome de la lèvre inférieure chez un homme de 32 ans.

Structure de la tumeur. — Epithélioma corné, présentant de nombreux petits abcès à l'intérieur des globes dont il est parsemé. Autour et à l'intérieur de ceux-ci, principalement dans la profondeur, les cellules géantes sont nombreuses, comme dans les observations précédentes. Elles occupent tantôt la périphérie, tantôt le milieu des globes entre les cellules cornées. Leur protoplasma renferme des inclusions de débris cornés. Pas de bacilles tuberculeux. Les ganglions ne sont pas épithéliomateux.

Dans ces trois cas, Bescher distingue deux catégories de cellules géantes, les unes d'origine épithéliale, les autres pouvant être considérées comme cellules géantes à corps étrangers.

Quatrième cas. — Epithélioma développé sur un lipome du dos cancroïde végétant, à globes cornés rares et petits, à tissu conjonctif fenêtré et réticulé. Autour de la tumeur, on voit de petits noyaux paraissant contenir des fragments de cartilage, des débris calcaires; ce serait une dégénérescence hyaline des fibres conjonctives et non du cartilage.

Autour, on voit de nombreuses cellules géantes qui seraient des cellules à corps étrangers.

A l'appui de cette interprétation, Bescher cite Manassé, qui a montré que les éléments vivants et les éléments cellulaires nécrosés pouvaient se com-

porter comme des corps étrangers. Il soulève ainsi la question de la guérison partielle et spontanée du cancer, dont nous aurons à reparler plus loin. Bescher rappelle encore la présence de cellules géantes à corps étrangers autour de l'épithélioma calcifié.

Pour terminer, il énumère les différentes origines possibles des cellules géantes et cite les divers auteurs qui se sont occupés de la question : Baiss, Bohm, Kœnig, qui les font dériver du tissu conjonctif; — Rindfleisch, Baumgarten, Marchand et Brosch, qui leur attribuent une origine endothéliale; — Krauss, Friedlander et Goldmann, qui les font venir des cellules épithéliales; — Heidenhain, Ziegler, Metchnikoff, Arnold, des leucocytes; — Klebs, qui admet des origines variées, ainsi que Kruckmann et Rustizky.

Pour conclure, il admet que les cellules géantes du globe corné des cancroïdes peuvent être des cellules géantes à corps étrangers ou phagocytaires; il accepte l'existence de la guérison partielle de l'épithélioma envahi par du tissu conjonctif jeune; il ajoute que ce processus doit être lié à un moment étiologique du développement de la tumeur et à des complications inflammatoires. « Les cellules géantes, dit-il, peuvent aussi bien venir d'éléments épithéliaux et d'éléments conjonctifs ; elles se développent par mitose d'une cellule avec division incomplète du protoplasma ou confluence des cellules néo-formées et s'agrandissent par leur fusion avec des éléments semblables. »

Le travail de Bescher, comme on le voit, se fait remarquer par un oubli complet des travaux français.

Enfin, le dernier travail en date publié sur ce sujet est celui de M. Audry; il a pour objet les deux observations citées dans le chapitre V; les conclusions de M. Audry sont les suivantes : « Dans les épithéliomas malpighiens, il existe des éléments multinucléés, plasmodiums, syncitiums, parfois très richement développés; ces cellules sont d'origine épithéliale, épithéliomateuse. Elles existent en dehors de toute participation des cellules blanches. Elles représentent vraisemblablement un mode de dégénérescence des éléments cellulaires épithéliomateux[1].

(1) Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie, décembre 1900.

CHAPITRE II

Division

On peut répartir les cas où l'on rencontre les cellules géantes associées à l'épithélioma, en quatre grandes classes.

Dans la première, on doit ranger les faits où il s'agit de tuberculose associée à l'épithélioma.

A la deuxième appartiennent les faits où les cellules géantes ne se rencontrent que dans l'atmosphère conjonctive péri et juxta-épithéliomateuse.

La troisième envisage les faits des cellules géantes développées et situées au centre même des nappes épithéliomateuses.

Enfin, la quatrième comprend les observations qui signalent les éléments multinucléés dans l'intimité et au pourtour des tissus épithéliomateux.

CHAPITRE III

Cellules géantes tuberculeuses et épithéliomateuses

Nous serons très brefs sur ce chapitre, car il ne fait pas le moins du monde partie de notre sujet. Nous sommes cependant obligés d'y faire une courte allusion, et cela pour plusieurs raisons, dont la première est que la nature tuberculeuse des cellules géantes épithéliomateuses a été admise dans des cas où il y a eu probablement erreur d'interprétation.

Il apparaît de plus en plus que l'association de la tuberculose et du cancer n'est pas exceptionnelle; on peut se reporter, pour trouver un aperçu de cette question, au petit livre de M. Claude[1], et mieux encore, au moins en ce qui touche l'anatomie pathologique, au travail un peu plus ancien de M. Nœgeli[2].

Nous ne nous occuperons pas davantage des faits où l'association de l'épithélioma et de la tuber-

(1) Paris, 1900.
(2) Arch. de Virchow., t. 138, p. 435.

culose est évidente, comme dans le lupus de la peau ou des muqueuses compliqué d'épithélioma.

Il est très vraisemblable que les processus d'inflammation chronique, tels que celui de la tuberculose, exercent une influence provocatrice sur la végétation des épithéliums voisins.

Le plus souvent, ces épithéliums ne deviennent pas épithéliomateux, mais ils réagissent constamment ; c'est un accident histologique presque banal avec lequel on est bientôt familiarisé lorsqu'on a examiné un certain nombre de lupus et en particulier les formes dites papillomateuses, verruqueuses.

Il s'ensuit que si l'on rencontre au voisinage d'un épithélioma (et nous rappelons une fois pour toutes que nous ne nous occupons que des épithéliomas malpighiens) des cellules géantes, on doit d'abord avoir soin d'examiner la possibilité de leur nature tuberculeuse.

Tout le monde sait maintenant que la cellule géante n'a aucune signification spécifique au point de vue bacillaire. En particulier, en histologie de la peau, on rencontre à chaque instant des éléments multinucléés dans des circonstances où la tuberculose n'est nullement en cause.

Si la constatation d'une cellule géante n'a aucune valeur pour la détermination d'une lésion tuberculeuse, au moins lorsqu'elle est isolée, elle en prend bien davantage lorsqu'elle se rencontre dans des conditions topographiques spéciales. Dans les cas

douteux, nous sommes toujours obligés d'en venir à rechercher avec soin les dispositions secondaires purement histologiques : existence de dispositions nodulaires, constatation de tendances à la dégénérescence caséeuse. Ce ne sont en réalité que des phénomènes relativement secondaires, mais leur ensemble offre des renseignements suffisants pour que l'on puisse adopter l'idée d'une tuberculose avec de grandes chances d'être dans la vérité.

En effet, la recherche des bacilles ne peut donner que des résultats absolument insuffisants. Sans doute leur présence bien constatée serait un argument sans réplique, mais leur absence ne comporte aucune espèce de signification. Tous ceux qui ont un peu d'expérience histologique du lupus savent qu'on peut en faire des centaines et des centaines de coupes avant d'arriver à trouver un très petit nombre de bacilles. La seule méthode qui pourrait donner un certain degré de certitude, c'est évidemment l'inoculation. Malheureusement, dans la plupart des cas douteux, c'est par hasard que l'histologiste constate l'existence de cellules géantes au voisinage d'un épithélioma, et, à ce moment, il n'est plus temps de faire des inoculations.

Nous poserons donc en principe que nous nous croirons autorisé à considérer comme non tuberculeuses, d'abord les cellules géantes complètement et franchement situées dans l'épithélioma. Au reste, c'est là un point qui n'est guère en discussion, et nous verrons plus tard pourquoi. Quant aux cellules géantes

constatées au voisinage de l'épithélioma, nous considérerons que leur seule présence, indépendamment de tout autre caractère histologique, ne permet absolument pas de les considérer comme tuberculeuses.

CHAPITRE IV

Cellules géantes au voisinage de l'Epithélioma.

L'existence de cellules géantes au voisinage de l'épithélioma est un accident commun, signalé depuis longtemps; mais il est manifeste qu'il a reçu des interprétations diverses.

En particulier, M. Ribbert semble admettre que la majorité de ces cas traduisent une association de tuberculose et d'épithélioma. Ajoutons de suite que pour lui cette interprétation n'est pas applicable à tous les faits, et il discute longtemps la question de savoir si ces cellules géantes doivent être considérées comme des cellules géantes à corps étrangers [1]. L'expression de cellules géantes à corps étrangers, qui est fréquemment employée par les auteurs allemands, semble correspondre assez exactement à ce que nous considérons comme des éléments d'origine phagocytaire. Il est très difficile de trouver dans tous les cas une réponse précise à ce sujet. Que la phagocytose entre en jeu dans l'origine d'un grand nombre de cellules géantes épithélioma-

(1) Münchener med. Wochen. nº 17, 1894.

teuses, cela n'est pas douteux; ce sont des faits que nous aurons, du reste, l'occasion d'étudier tout à l'heure; mais ici, nous désirons nous occuper seulement des faits où l'on ne rencontre les éléments multinucléés que dans le tissu conjonctif périépithéliomateux, dans des conditions telles qu'il n'est pas possible d'établir nettement leur signification phagocytaire. Dans le cas particulier, nous nous refusons absolument, faute d'indices sérieux, à émettre une opinion quelconque sur leur signification et leur origine exacte. Il est même possible qu'elles aient une nature tout à fait différente, suivant les cas.

Ces cellules géantes au voisinage de l'épithélioma ont été signalées en particulier par M. Unna. En réalité, il nous semble qu'elles sont très rares. En effet, dans la très grande majorité des cas, on observe en même temps des éléments multinucléés dans le tissu épithéliomateux lui-même. Cependant, voici une observation où on a rencontré seulement trois cellules géantes à une grande distance de l'épithélioma. Nous reproduisons, en l'abrégeant légèrement, la communication dont elle a fait l'objet de la part de M. Audry [1].

X..., âgé de 45 ans, ancien syphilitique, porte depuis plusieurs années au-dessus du sourcil droit une lésion cutanée d'aspect inaccoutumé, c'est une petite plaque arrondie discoïde d'un diamètre de 0,015 environ; elle n'offre à peu près pas de saillie

(1) Annales de Derm. et Syph. 1900, nº 6.

sur la peau environnante, elle est constituée par une infiltration superficielle limitée et très ferme. L'épiderme qui la recouvre est lisse, semé de petites varicosités délicates d'un rouge vif. Elle n'est pas adhérente aux parties profondes, siège manifestement dans l'étage superficiel du derme et n'occasionne aucune douleur. De temps à autre, elle se recouvre de croûtelles, parfois se gonfle ; le malade l'érode et elle donne du sang pur assez abondamment ; puis tout rentre dans l'ordre primitif. Le malade l'attribue à sa syphilis. L'iodure est resté sans résultat. L'hypothèse de syphilis ayant été éliminée, la tumeur est excisée. Fixation au formol, coloration par le bleu polychrome et la safranine.

L'épithélium de recouvrement est aminci partout, les papilles ont disparu.

Cet épithélium est appliqué sur un derme presque fibreux semé de capillaires et, sauf en quelques endroits, complètement exempt de toute trace de prolifération et d'irritation cellulaire et par conséquent d'inflammation.

Par places, ce tissu conjonctif contient de petites nappes d'épithélioma parfaitement typiques formées par une rangée marginale externe de cellules cylindriques, qui entourent une aire de cellules épithéliales fortement tassées, plus ou moins fusiformes, dégénérées au centre de quelques nodules. Ces aires épithéliomateuses sont extrêmement variées de forme et de dimension ; elles sont dispersées dans toute

l'épaisseur du derme, séparées par du tissu conjonctif tantôt fibreux, tantôt fortement infiltré par des cellules plasmatiques; c'est en somme la structure habituelle de maint ulcus rodens.

L'anomalie remarquable consiste en la présence de vastes lacs sanguins encore remplis de globules rouges situés très superficiellement. Ces lacs bordent les nappes épithéliomateuses qu'ils séparent par places de l'atmosphère conjonctive ambiante. Il en est qui sont logés entre l'épithélioma et l'épithélium de recouvrement. Ils sont très bien limités et ne représentent assurément pas des décollements récents ou traumatiques ; quelques-uns conservent leurs limites quoique vidés de leurs hématies.

Cependant, il est à peu près impossible de reconnaître avec certitude l'existence d'un endothélium sur leur face interne. Dans quelques points limités, il existe un revêtement constitué par les cellules plates, peu saillantes, la fixation de la pièce laissant d'ailleurs à désirer.

On voit une ou deux cellules géantes, plasmodiums allongés, multinucléés avec noyaux dispersés dans toute leur étendue, peu semblables aux cellules irritatives ordinaires.

Au-dessous de l'étage du néoplasme se pressaient une quantité de glandes sébacées avec leurs poils, les uns et les autres tout à fait normaux ainsi que les sudoripares.

Cette observation représente un type clinique d'épithélioma tout à fait rare. Il est exactement comparable à celui que M. Danlos a communiqué à la Société. M. Audry, qui a pu voir la malade de M. Danlos, a constaté qu'il y avait identité objective.

C'est donc là une lésion très exceptionnelle quant à son apparence macroscopique. D'autre part, le développement du système vasculaire sanguin, qui lui donne cliniquement et histologiquement un caractère presque angiomateux, achève d'obscurcir la signification des trois plasmodiums observés ; on en trouvera la reproduction fig. 1, et chacun pourra les interpréter à sa façon.

Il est à noter qu'elles étaient très éloignées de l'épithélioma, qu'elles étaient situées en plein tissu d'infiltration (embryonnaire). Quant à leurs rapports entre elles, à leur morphologie, nous renverrons purement et simplement à l'examen de la planche. La préparation n'est pas aussi claire qu'on pourrait le désirer, mais cela est dû à la fixation défectueuse de la pièce. Pour nous, nous pensons seulement qu'il ne s'agit pas ici de cellules à corps étrangers. Faut-il y voir la traduction d'un développement angioformatif ? C'est une explication qui paraîtra peut-être risquée. Nous dirons simplement, pour ne pas nous compromettre, qu'elles traduisent l'existence d'un processus dégénératif indéterminé, d'un processus d'irritation chronique.

CHAPITRE V

Cellules géantes au centre de l'épithélioma

Voici deux observations où les cellules géantes occupaient uniquement l'épithélioma, et, d'autre part, on les trouvait le plus souvent dans le centre des nappes épithéliomateuses : on verra que toutes les deux étaient relatives à des épithéliomas lobulés cornés d'origine malpighienne ; ce sont eux qui ont fait l'objet de la dernière note de M. Audry.

OBSERVATION I

Cette observation est celle d'un épithélioma de la région orbito-nasale d'une femme de 60 ans.

Cliniquement : épithélioma à marche lente datant de plus d'un an, à allure lentement extensive et offrant peu de tendance à creuser.

Les pièces ont été fixées, partie par l'alcool, partie par le Fleming. Les pièces à l'alcool ont été colo-

rées par le bleu polychrone, décolorées par le tannin orange, le wasserblau, etc.,...

Les pièces au Fleming par la safranine, décoloration au tannin orange, wasserblau, etc.....

C'est un épithélioma lobulé, tout à fait vulgaire, avec globes cornés nombreux, avec persistance de structure filamenteuse malpighienne tout à fait apparente ; il présente, en outre, deux ordres de lésions qui nous arrêteront un peu plus longtemps :

Ce sont :

1° Les signes d'une attaque leucocytaire que nous étudierons plus loin :

2° De très nombreux et très beaux éléments multinucléés.

Nous devons tout de suite noter que ces cellules géantes ne sont pas également réparties dans toute la tumeur ; elle était grande à peu près comme une pièce de 2 francs. On y avait pris quatre ou cinq fragments et deux d'entre eux étaient complètement privés de ces formations, tandis qu'ailleurs elles étaient extraordinairement nombreuses et bien développées.

Les figures ci-jointes (nos 4 et 5) nous dispensent d'en donner une description trop longue. Notons seulement une particularité : topographiquement, il s'agit toujours de cellules géantes développées dans l'intimité même et au centre des lobules épithéliomateux. Souvent aussi, ces lobules se trouvaient arrivés à un degré d'évolution très avancé, c'est-à-dire plus ou moins cornés. En certains points, il appa-

raissait de la manière la plus certaine qu'à côté de plasmodes à protoplasma homogène, c'est-à-dire de plasmodes tout à fait constitués, il s'en trouvait d'autres laissant apercevoir une structure feuilletée et des vestiges de l'individualité des cellules qui avaient fini par s'y fondre. Nous avons choisi les points qui nous ont paru passablement caractéristiques. Nous insistons très vivement sur l'absence à peu près totale des éléments lymphatiques dans l'intérieur du lobule où se rencontrent les cellules géantes.

En effet, cette absence est d'autant plus caractéristique que le stroma conjonctif présente une infiltration lymphocytaire intense.

Parmi ces cellules géantes intra-lobulaires, on en trouve de toute forme et de toute dimension, tantôt avec des noyaux disséminés, tantôt avec des noyaux périphériques. La forme est extrêmement irrégulière, elles peuvent acquérir des dimensions énormes. Si on examine leurs rapports avec les éléments voisins, on trouve tantôt qu'elles sont tout à fait isolées, tantôt qu'elles sont manifestement en continuité avec les masses cornées du centre même du lobule. Quelques-unes d'entre elles sont fenêtrées comme si les noyaux en étaient tombés, laissant leurs cavités dans le protoplasma ; d'autres enfin présentent un certain nombre de lymphocytes bien caractérisés que la différence de leurs noyaux permet toujours de reconnaître sans difficulté. En effet, les noyaux des cellules géantes sont généralement gros, ovalaires,

clairs, c'est-à-dire pauvres en chromatine ; un seul d'entre eux nous a offert la trace d'une activité proliférante ; morphologiquement, ils sont tout à fait semblables aux noyaux des cellules voisines épithéliomateuses, mais ils ne présentent pas l'aplatissement, la condensation et la disparition progressive de ceux que l'on rencontre dans les feuillets cornés.

Il est rarement facile de saisir exactement le début du processus et il est probable qu'il n'est pas unique ; on est très frappé d'une chose, c'est de constater jusqu'à la dernière limite la persistance des filaments unitifs dans les cellules les plus dégénérées du centre des lobules, et nous devons dire que malgré nos recherches, nous ne pouvons pas affirmer qu'ils existent au pourtour des cellules géantes.

En quelques points, le développement des éléments multinucléés est réellement gigantesque, tout le lobule semble transformé en un énorme plasmode à forme absolument désordonnée, à noyaux dispersés de toutes les manières, à prolongement dans tous les sens. Ces éléments baignent dans le tissu conjonctif et ils sont, ou non, entourés d'une ceinture d'infiltration embryonnaire ; cependant, on ne peut douter qu'il s'agisse bien de formations résultant de la fusion des cellules épithéliomateuses qui ont comme coulé les unes sur les autres. Sur les masses avancées en évolution, on distingue encore comme de vagues linéaments d'un état feuilleté, vestige de l'individualité des cellules fondues. Parmi ces der-

niers syncytiums, il en est qui ont des rapports de voisinage avec des leucocytes, d'autres qui présentent sur leurs bords ou dans leur intérieur de ces mêmes noyaux, d'autres enfin qui en sont complètement indépendants sans que cela soit une règle absolue; la présence et le développement des éléments multinucléés semble sur cette pièce en rapport avec le degré d'évolution des globes cornés, et ce n'est que très exceptionnellement qu'on les retrouve sur d'autres nappes. Sur les noyaux que l'on observe dans ces grands lacs protoplasmiques, il est impossible de rien dire, tant ils sont variés; cependant nous devons noter ce fait réellement important que dans un seul cas, des noyaux étaient de la manière la plus évidente en pleine karyokynèse. Tous ne sont donc pas des noyaux épuisés et nous sommes obligés d'admettre que dans une certaine mesure la division des noyaux s'opère dans le plasmodium. Nous avons dit que des cellules géantes occupaient d'une manière à peu près constante le centre ou l'emplacement d'un lobule épithéliomateux.

Leur développement peut être tel que ce lobule est pour ainsi dire liquéfié, détruit en totalité; on le reconnaît alors à la présence de strates cornées qui n'ont pas été détruites.

OBSERVATION II

Nous devons la communication des pièces à notre ami M. Dalous, interne des hôpitaux.

Il s'agissait d'un épithélioma de la lèvre inférieure d'une vieille femme, excisé par M. le professeur Chalot.

La pièce a été fixée au Fleming, colorée à la safranine et au tannin orange.

Dans ce cas-là, les cellules géantes étaient beaucoup moins nombreuses ; d'autre part, la tumeur offrait un stroma musculaire conjonctif et inflammatoire beaucoup plus développé ; néanmoins, le processus était très comparable. Dans certains lobules, il n'existait pour ainsi dire plus ou presque plus de cellules épithéliomateuses ayant conservé leur type originel. On ne voyait plus qu'une nappe de cellules multinucléées possédant de 2 à 20 noyaux absolument irréguliers, plus ou moins tassés les uns contre les autres et affleurant le tissu conjonctif. Noyaux et protoplasma étaient semblables à ceux que nous avons décrits tout à l'heure ; cependant, presque tous les noyaux étaient des noyaux clairs à nucléole grèle. Il est extrêmement remarquable que tel lobule transformé tout entier en éléments multinucléés ne présentait ni à son intérieur, ni à son pourtour, la moindre trace d'infiltration leucocytaire.

Il faut noter aussi que l'épithélioma avait, compa-

rativement au précédent, des tendances très faibles à la kératinisation. Les beaux globes cornés y sont rares et les lobules dégénèrent à leur centre bien avant d'arriver à la kératinisation. Le protoplasma devient de plus en plus filamenteux et compact, les noyaux s'atrophient, puis on arrive progressivement à la formation de blocs intra-cellulaires cornés ou non. En définitive, on se trouve en présence d'une série de formations pseudo-coccidiennes dans le détail desquelles nous n'avons pas à entrer ici.

C'est peut-être à cause de cette tendance à la kératinisation isolée, que nous trouvons moins bien et moins souvent que dans la précédente pièce les gigantesques lacs protoplasmiques, dont on a parlé plus haut.

Nous aurons à revenir ultérieurement sur certains points de la description de ces deux tumeurs, lorsque nous nous occuperons de la résorption épithéliale par l'intermédiaire des leucocytes. Les figures jointes à ce travail nous dispensent d'entrer dans de plus grands détails descriptifs ; en les choisissant, notre but principal a été de montrer que les cellules géantes pouvaient exister dans des conditions telles, que l'intervention des agents lymphatiques n'y était pour rien, et qu'elles étaient bien de provenance non seulement épithéliale, mais encore épithéliomateuse.

En ce qui touche le processus immédiat dont elles résultent, il n'est pas facile de fournir des données absolument certaines. Nous pensons qu'il y a d'abord

une sorte de fusion par les bords et que, ultérieurement, les noyaux résultent : 1° des noyaux cellulaires ainsi réunis ; 2° de la prolifération d'un ou plusieurs de ces noyaux. Une telle interprétation est absolument légitime, si l'on songe à l'origine malpighienne des tumeurs dont il s'agit ici. Actuellement, tout le monde accepte la conception de Ranvier et de Renaut, qui considèrent toutes les cellules malpighiennes comme unies entre elles, protoplasma à protoplasma, par l'intermédiaire des filaments unitifs (Pointes de Schulze). On peut aussi considérer ces plasmodiums de l'épithélioma malpighien comme traduisant un processus de liquéfaction dans les filaments d'union. Il s'opère sur place, sans l'intermédiaire des agents lymphatiques, et de ce chef il faut considérer ces syncytiums comme tout à fait différents d'un grand nombre de ceux que nous allons étudier tout à l'heure.

D'autre part, il est permis d'admettre que la dégénération cornée, terme ultime de l'évolution des lobules épithéliomateux, s'opère d'après des processus différents, suivant que les cellules kératinisées conservent plus ou moins vigoureusement leur individualité personnelle.

Pour conclure, on peut admettre que la dégénération s'opère suivant deux types différents :

Ou bien les moyens d'union des cellules malpighiennes, se liquéfiant, fondent et jouent un rôle de mastic entre celles-ci, d'où formation des éléments multinucléés ;

Ou bien ces filaments unitifs se raccourcissent, se résorbent, les cellules isolées se kératinisent au centre, chacune de son côté.

Nous verrons plus tard que ces dernières formes sont précisément les victimes désignées des globules blancs, et nous ne serons pas surpris de les y rencontrer, puisqu'ils auront toutes facilités pour pénétrer et circuler entre les cellules autrefois unies et maintenant disjointes.

CHAPITRE VI

Cellules géantes intra et juxta-épithéliomateuses

Nous envisageons ici les épithéliomas qui présentent des cellules géantes au centre des nappes épithéliomateuses à leur périphérie et dans le tissu qui les entoure. Ce tissu, on le sait, est toujours en pareil cas un tissu d'inflammation plus ou moins violemment infiltré de cellules « rondes, embryonnaires ». Pour plus de détails, on peut accepter avec Unna cette donnée que, en général, il existe autour des épithéliomas un plasmôme, c'est-à-dire un infiltrat de cellules plasmatiques. Suivant les cas, on note également et au voisinage immédiat du néoplasme des leucocytes plus ou moins nombreux et, dans la majorité des cas, ces leucocytes sont des lymphocytes. On peut enfin considérer comme exact le fait que les cellules géantes sont relativement rares et mal développées au centre des aires néoplasiques, lorsqu'il y en a un grand nombre sur les bords et au pourtour ; mais néanmoins, on y en découvre toujours quel-

ques-unes, et ceci n'est pas sans importance au point de vue de l'interprétation, ainsi qu'on l'a vu tout à l'heure.

Si on se rapporte aux descriptions analysées dans l'historique, on voit que la grande majorité des observations résumées se rapporte à des cas de ce genre ; ce sont donc les plus communs et aussi d'ailleurs les plus complexes au point de vue de l'interprétation. Nous trouvons cette topographie mentionnée, dès le début, par Krauss. Nous avons donné, au chapitre de l'historique, le résumé des observations du travail de MM. *Audry et Constantin* ainsi que l'analyse suffisamment détaillée des observations histologiques de Bescher.

A ces différents faits, nous pouvons, grâce à l'obligeance de M. le professeur agrégé Rispal, en joindre un inédit :

OBSERVATION

Il s'agit d'un épithélioma de la région vulvaire ; la pièce a été fixée par l'alcool et colorée par l'hématoxyline. Elle est un très bon exemple des difficultés d'interprétation que l'on peut rencontrer. On y voit : de l'épithélioma lobulé à globes cornés, infiltré en très petites nappes ; cet épithélioma lobulé s'accompagne d'un plasmôme extrêmement riche et dense. Il y a épaississement manifeste des vaisseaux sanguins. Enfin, parmi les lobules épithéliomateux, un certain

nombre subissent, de la part des globules blancs, des attaques énergiques tout à fait évidentes.

Dans le cas présent, on rencontre un assez grand nombre de cellules géantes : 1° un vaste plasmode avec d'innombrables noyaux et une apparence protoplasmique vaguement feuilletée, inclus dans une loge intra-épithéliomateuse. Ce plasmode ne remplit pas la loge ; à son pourtour, il existe un assez grand nombre de lymphocytes venus de l'extérieur, ayant traversé la mince paroi épithéliomateuse qui clot la loge, pour pénétrer jusqu'à la cellule géante. En pareil cas, notre opinion est qu'il s'agit d'une cellule géante épithéliomateuse secondairement attaquée par la leucocytose.

2° Ailleurs, on rencontre des cellules géantes d'apparence tout à fait vulgaire, franchement irritatives (type de Langhans), avec leurs noyaux en couronne, opaques ou fortement teintés.

Ces cellules géantes, au nombre de quatre, sont encore en rapport avec quatre ou cinq plasmodes dont la nature épithéliomateuse paraît vraisemblable, en raison de l'apparence feuilletée, de la dispersion des noyaux, de leur état clair, etc... Mais, d'autre part, il y a, exactement au voisinage, un nodule de cellules plasmatiques parfaitement limité, tout à fait comparable à ce que l'on rencontre dans le lupus, de telle sorte que, dans le cas présent, nous sommes portés à admettre qu'il y a :

1° Des cellules géantes épithéliomateuses ;

2° Des cellules géantes irritatives juxta-épithéliomateuses; mais certainement il ne serait pas défendu, le cas échéant, de soutenir l'existence d'une tuberculose sous-jacente.

Si on résume les diverses constatations qui viennent d'être formulées, on voit qu'il peut exister dans ces cas : 1° au centre du néoplasme, des éléments multinucléés semblables et probablement identiques à ceux que nous avons étudiés dans le chapitre précédent et que nous considérons comme des cellules d'origine épithéliale, d'origine épithéliomateuse; 2° on note que celles-ci sont très souvent l'objet d'une attaque leucocytaire violente tout en gardant une apparence plus ou moins myéloïde; 3° des cellules géantes dans les couches marginales des néoplasmes; — parmi ces cellules géantes, les unes sont à peu près semblables aux précédentes de forme, et il paraît probable que leur origine est la même. Mais il en est d'autres où l'intervention des leucocytes paraît beaucoup plus active, de telle sorte qu'elles ressemblent à des cellules irritatives avec leurs formes régulières ovales, leurs noyaux en demi-couronne périphérique, etc.

Enfin, dans le tissu para-épithéliomateux, ou même simplement dans le stroma de la tumeur, on aperçoit d'autres éléments multinucléés de forme variable, et qui peuvent être considérés, tantôt comme dégénératifs, tantôt comme irritatifs.

L'interprétation est, comme nous l'avons dit, assez complexe ; il n'est pas douteux qu'en pareil cas un bon nombre d'éléments multinucléés doivent être rapprochés des cellules géantes tuberculeuses ou, d'une manière plus générale, des cellules géantes irritatives (cellules à corps étrangers) et, par conséquent, d'origine leucocytaire. Le fait que cette formation est abondamment développée dans certains ganglions envahis secondairement vient à l'appui de cette opinion. Elles résultent, en somme, au moins pour quelques-unes, des éléments macrophages groupés autour d'un corps étranger. Ici, quel est le corps étranger ? On pouvait se demander s'il ne s'agit pas d'épithélioma ayant subi une infection quelconque, mais cette hypothèse paraît de pure fantaisie. En réalité, le corps étranger est fourni par les propres tissus du malade ; cela a déjà été indiqué par Manassé qui, en étudiant les polypes du conduit auditif externe, a vu les éléments épithéliaux englobés par les leucocytes.

Ce sont donc, si l'on veut, des cellules à corps étrangers, des cellules irritatives. Les considérations de morphologie viennent, dans une certaine mesure, à l'appui de cette manière de voir. Sans doute, il faut être extrêmement prudent en matière de morphologie cellulaire, surtout lorsqu'il s'agit d'éléments multinucléés, mais on peut accepter dans une certaine mesure une distinction entre la cellule géante irritative et les autres. M. Buxton, qui la for-

mule à nouveau, met d'un côté les cellules géantes type Langhans, à noyaux périphériques, à forme ovoïde, et de l'autre les cellules géantes qu'il qualifie de myéloïdes. Il donne de celles-ci une très belle microphotographie, qui est précisément empruntée à un épithélioma [1]. Il va sans dire que cette épithète de myéloïde nous paraît tout à fait mauvaise. Les cellules géantes de l'épithélioma, celles du moins qui sont d'origine épithéliale épithéliomateuse, sont des éléments dégénératifs au premier chef, résultant simplement de la modification de leur structure, et elles sont, en somme, une formation tout à fait spécifique de l'épithélioma malpighien, parce que, seules, les cellules malpighiennes sont susceptibles d'y aboutir par elles-mêmes.

Maintenant se pose une question importante : les cellules géantes sont un accident rare dans ces tumeurs. Pourquoi sont-elles rares ? Pourquoi, en particulier, sont-elles rares à la périphérie et au pourtour de tous les épithéliomas puisque tous présentent des signes plus ou moins intenses d'attaque leucocytaire ? Nous pensons que pour qu'il y ait cellule géante irritative macrophagique au pourtour d'un épithélioma, les cellules de celui-ci doivent avoir subi des dégénérations qui les ont rendues vulnérables. Dans les cas que nous envisageons dans le présent chapitre, le plasmodium dégénératif

(1) Journal of cutaneous disease, janvier 1901.

intra-épithéliomateux est primitif. Une fois les cellules malpighiennes dégénérées, elles deviennent beaucoup plus facilement la proie des cellules de défense.

Que ce soit un processus de défense, c'est-à-dire un processus de guérison spontanée (histologique bien entendu), cela n'offre pas de doute, et de ce côté l'interprétation de MM. Audry et Constantin, reprise du reste par Bescher, semble devoir être maintenue pour un certain nombre de cas. En particulier, il est logique d'admettre que des phénomènes de ce genre trouveront dans les ganglions lymphatiques leur meilleur théâtre.

De telles considérations nous amènent fatalement à examiner d'un peu plus près les rapports généraux des tissus cancéreux avec les cellules blanches. Nous venons d'examiner un des côtés de la question. Par la force des choses, nous sommes obligé de l'envisager à un point de vue plus général, et c'est cette étude qui fait l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE VII

Leucocytes et Epithélioma

La présence des leucocytes dans les épithéliomas est naturellement connue de tous, décrite par tous, figurée par tous; cependant, il nous semble qu'on peut revenir sur certains points et tout au moins risquer une description. Bien entendu, le présent chapitre doit être considéré comme tout à fait rudimentaire.

L'étude des rapports des cellules blanches et des cellures épithéliomateuses exigera des recherches et des développements beaucoup plus étendus que les suivants; néanmoins, à l'aide des figures, nous voulons en donner une idée, et surtout, montrer la variété des processus que l'on peut rencontrer, et les comparer à celui que nous venons d'étudier.

L'envahissement des épithéliomas malpighiens par les leucocytes est un phénomène constant, mais qui s'offre avec des degrés de développement extraordinairement variables. La diapédèse ou mieux la

migration des leucocytes à travers le corps muqueux de Malpighi sain, superposé ou non à de l'inflammation, est un phénomène tout à fait vulgaire. Il nous montre déjà que, pour compact qu'il puisse être, le tissu du corps muqueux est envahi par les éléments migrateurs en dépit de son système de filaments unitifs. Il n'y a donc pas à s'étonner si les épithéliomas sont également attaqués, mais nous laissons de côté les infiltrations diffuses légères, vulgaires, que l'on peut observer dans le néoplasme ; en pareil cas, il s'agit simplement de leucocytes plus ou moins nombreux qui se promènent dans les interstices cellulaires et qui y sont tolérés sans paraître exercer une influence manifeste.

Il n'en est pas toujours ainsi, et sur les coupes semblables à celles dont nous donnons deux exemples, on voit au contraire de véritables abcès situés dans le néoplasme, mais un fait est tout à fait caractéristique : c'est que ces abcès occupent à peu près constamment le centre des lobules, c'est-à-dire le point du néoplasme où les cellules sont dégénérées ou en imminence de dégénération.

Nous voyons donc, sous une autre forme, reparaître les données déjà formulées relativement à la destruction de l'épithélioma par les globules blancs ; les cellules épithéliomateuses ont cessé d'être aptes à se défendre ; elles sont devenues des corps étrangers et elles sont traitées comme tel. Cela se passe au milieu d'un lobule parce que, en ce point, les cellules sont

arrivées au terme de leur évolution et n'ont plus qu'à dégénérer et à disparaître.

Il serait intéressant de savoir si les conditions anatomiques, dans lesquelles s'effectue cette dégénération peut exercer une influence sur la réalisation de ces phénomènes. Nous pensons qu'on peut y répondre dans une certaine mesure par l'affirmative. Tout processus, tendant particulièrement à affaiblir les moyens d'union entre les cellules d'origine malpighienne a pour résultat : 1° de rendre leur nutrition encore plus chancelante et leur dégénération plus active, de telle sorte que la nécrose vient s'ajouter à l'évolution cornée ; 2° de faciliter singulièrement l'épanouissement et la multiplication des cellules lymphatiques entre les cellules épithéliomateuses.

La figure 6 en donne une représentation éloquente ; on voit que les éléments épithéliomateux se sont transformés en boules sphériques en voie de disparition plus ou moins avancée. Ces boules sont complètement indépendantes les unes des autres ; entre elles fourmillent des éléments lymphatiques de toute apparence : lymphocytes, mononucléaires, polynucléaires, etc..... — Mais le siège de ces éléments lymphatiques est encore extra-cellulaire ; même agonisantes, les cellules épithéliomateuses offrent une résistance et il semble qu'elles soient résorbées, attaquées par les bords plutôt que envahies.

Des figures semblables peuvent s'observer en des points où la dégénérescence est moins avancée,

tout au moins sensiblement différente. Ainsi sur la figure 7, si l'on examine celle-ci avec un peu d'attention et une loupe, on trouvera des traces de la structure malpigienne jusqu'au centre du lobule.

Il existe cependant trois petits foyers leucocytaires et chacun correspond à trois ou quatre cellules épithéliomateuses. Or, toutes sont circulaires, ou ont du moins perdu tout rapport avec leurs voisines; dans ce cas-là, il paraît très vraisemblable qu'une des cellules a subi une dégénération cornée énergique avec perte de ses filaments d'union et retour à la forme sphérique ; ainsi elle a créé autour d'elle un espace vide où les leucocytes se sont précipités.

En regardant la préparation avec attention, on est amené à supposer que ce phénomène a frappé simultanément deux ou plusieurs cellules qui se sont ainsi transformées en séquestres, et qui sont traitées comme tels ; par suite, nous nous croyons autorisé à admettre que les lymphocytes sont dans ces cas-là extra-cellulaires, mais nous n'avons pas du tout l'intention d'affirmer qu'il en est toujours ainsi.

Ce processus doit évidemment varier avec les conditions de structure de chaque néoplasme, et, en effet, les rapports d'un épithélioma malpighien avec les cellules lymphatiques ne sont pas les mêmes que les rapports de ces cellules avec un épithélioma d'une autre origine et, par suite, d'une autre structure. Nous avons reproduit, fig. 8, une coupe d'un épithélioma de la région naso-pharyngienne qui n'avait certainement

pas une origine malpighienne, ni une structure lobulée cornée ; on peut facilement voir la différence de processus dans l'un et l'autre cas.

Ici, on peut se demander si l'action leucocytaire n'est pas initiale ; on ne constate pas cette dégénération préalable des cellules épithéliomateuses ; on ne constate pas davantage l'existence de larges collections, d'abcès miliaires comme sur les figures juxtaposées ; au contraire, il semble qu'on ait affaire à la dilatation de ces thèques que Renaut a décrits dès longtemps dans l'épithélium normal de ces régions. Il y a eu ici diapédèse inter-épithéliale comme on pourrait la voir dans un tissu sain, seulement un peu exagérée. Puis, dans la mesure du possible, les cellules lymphatiques ont essayé d'utiliser leurs propriétés de défense, mais il est manifeste que leurs efforts ont été à peu près vains, parce que le tissu qu'elles attaquent est aussi vivant qu'elles-mêmes.

On peut ajouter quelques mots au sujet des déductions pratiques à tirer de ces considérations.

Tout traitement qui voudra agir efficacement sur les épithéliomas, autrement que par l'intermédiaire de la destruction pure et simple, devra se proposer deux buts : 1° exagérer les propriétés des leucocytes ; 2° provoquer la nécrose ou simplement la dégénération préalable des tissus épithéliomateux.

Il y a un très grand nombre de méthodes thérapeutiques qui exercent, par l'intermédiaire d'une médication générale, une influence sur le cancer.

Cette influence est souvent évidente, mais toujours éphémère et insuffisante pour guérir, ainsi les sérums, le cacodylate de soude et surtout la quinine dont Jaboulay vient de montrer les effets précieux. S'il y a amélioratiou et amélioration temporaire, c'est précisément parce que ces moyens excitent l'activité leucocytaire; cela est tellement vrai que les phénomènes habituels signalés en pareil cas sont la diminution de la rougeur, de l'œdème, de la douleur, en un mot, de l'inflammation de ces tumeurs; mais une fois atteint un certain degré d'amélioration, tout reste stationnaire; le néoplasme est réduit à lui-même; mais il subsiste, et il résiste, précisément parce que la médication n'a pas pu atteindre d'une manière spécifique la vitalité des éléments qui le constituent.

Le jour où l'on trouvera moyen de nécroser à distance ou même simplement de faire dégénérer les éléments spécifiques d'un cancer, sa guérison sera plus qu'à moitié obtenue

CONCLUSIONS

En laissant de côté les cas où l'on a affaire à la tuberculose associée:

I. — On trouve dans les épithéliomas malpighiens des cellules géantes, plasmodiums, syncytiums, etc...

II. — Leur présence sans être très rare est cependant exceptionnelle.

III. — Morphologiquement, ils peuvent affecter toute espèce d'apparences, depuis celle de la cellule géante irritative la plus conforme au type de Langhans jusqu'à celle d'immenses myéloplaxes.

IV. — Leur siège est très variable, on peut les rencontrer : 1° dans le tissu conjonctif inflammatoire périépithéliomateux ; 2° au centre même des lobules néoplasiques ; 3° d'une manière simultanée au centre, au bord et au pourtour de ces mêmes lobules.

V. — L'origine et la signification de ces cellules géantes varient suivant leurs rapports et, dans une certaine mesure, suivant leur forme.

VI. — Elles peuvent, ou bien représenter le terme d'une dégénération de cellules malpighiennes par modification de leur système unitif : cellules géantes, épithéliomateuses, vraies, d'origine épithéliale, ou bien nécessiter ou accepter la collaboration des cellules lymphatiques (cellules mixtes).

VII. — Dans ce dernier cas, les cellules géantes peuvent être considérées comme des cellules à corps étrangers, c'est-à-dire phagocytaires, le corps étranger étant représenté par une ou plusieurs cellules épithéliomateuses préalablement dégénérées.

VIII. — L'intervention des leucocytes dans les épithéliomas représente un processus histologique de guérison spontanée.

XIV. — Cette intervention ne s'exerce d'ailleurs qu'à la condition d'altérations préalables dégénératives, ces altérations pouvant elles-mêmes être très variées.

Vu : *Le Président de la thèse*,
Ch. AUDRY.

Vu : *Le Doyen*,
CAUBET.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 18 mars 1901.

Le Recteur,
Pour le Recteur, le Doyen délégué
LECLERC DU SABLON.

EXPLICATION DES PLANCHES

Fig. 1. — *Objectif apochromatique 4mm, oculaire compensateur n° 4.* — Les trois cellules géantes rencontrées dans le tissu inflammatoire qui entourait l'épithélioma de l'observation I. Elles appartiennent à un type irritatif net. — Se rapporter au texte.

Fig. 2. — *Objectif apochromatique 16mm, oculaire compensateur n° 4.* — Microphotographie d'une des pièces qui font l'objet du travail de MM. Audry et Constantin. Elle est destinée à montrer l'attaque violente par les leucocytes du tissu épithéliomateux probablement dégénéré. Dans la loge, on voit les cellules géantes et en même temps les débris cellulaires des lymphocytes.

Fig. 3. — *Objectif apochromatique 4mm, oculaire compensateur n° 4.* — Cette figure reproduit une préparation de notre observation II. Elle montre le début du processus dégénératif aboutissant à la fusion des cellules épithéliomateuses, tel qu'il a été décrit.

Fig. 4 et 5. — *Objectif apochromatique 4mm, oculaire compensateur n° 4.* — Sont empruntées l'une et l'autre à la même pièce. Il n'y a pas lieu de les décrire en détail. On pourra facilement retrouver les traces du feuilletage, les débris de globes cornés, et en même temps constater l'absence presque totale des éléments lymphatiques.

Fig. 6 et 7. — *Objectif apochromatique 4mm, oculaire compensateur n° 4.*

Fig. 8. — *Objectif 1/2 apochromatique, oculaire de Huggens n° 3.* — Ces trois figures sont suffisamment expliquées par le texte du chapitre VII. Les figures 6 et 7 représentent des préparations appartenant à la même observation que les fig. 3, 4 et 5. Les fragments de cette pièce avaient été fixés par le Fleming et colorés par le bleu polychrome, qui, contrairement à ce qu'on obtient d'habitude en pareil cas, avait donné des préparations tout à fait intéressantes.

Toulouse. Imp. MARQUÉS et Cie, boulevard de Strasbourg, 22.

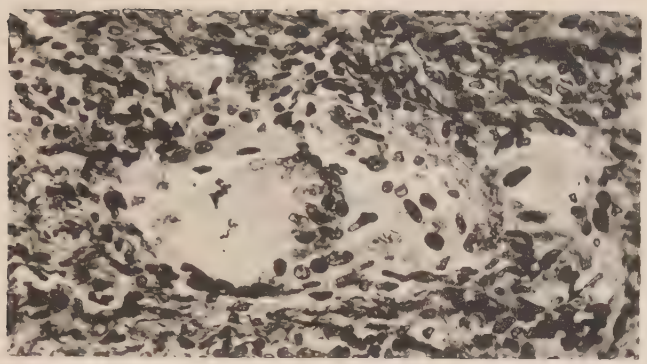


FIG. 1

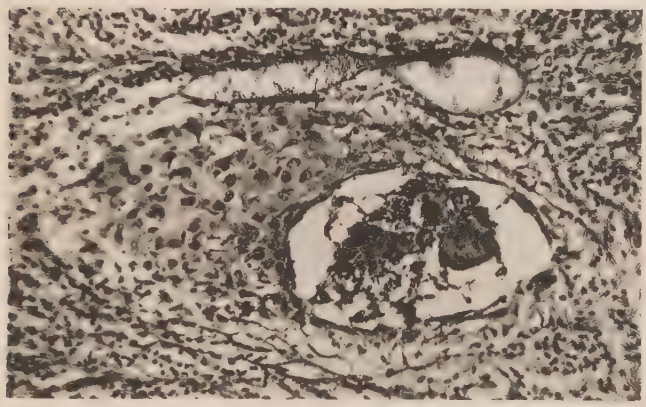
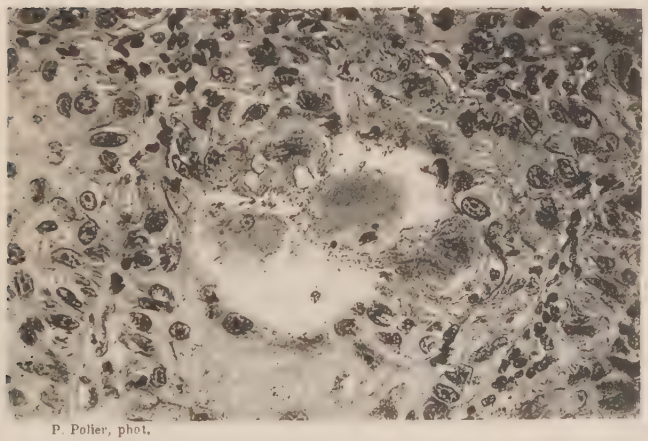


FIG. 2



P. Poirier, phot.

FIG. 3

Phot. A. Bergeret et Cie, Nancy

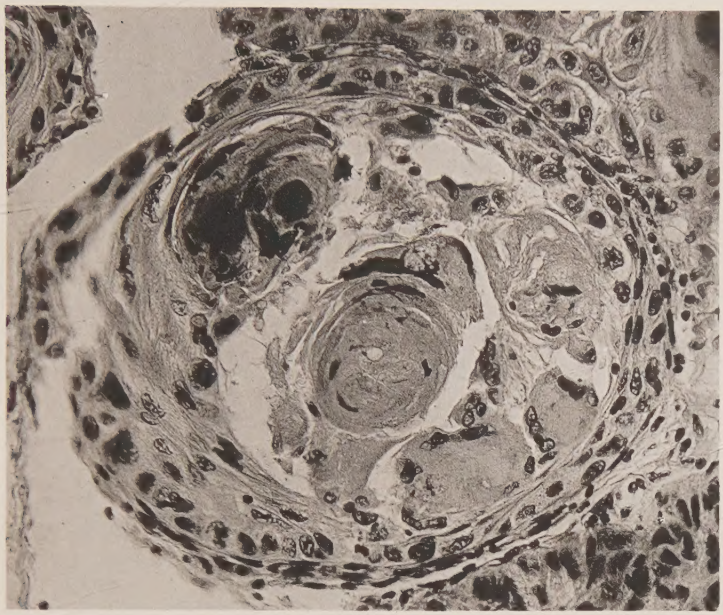
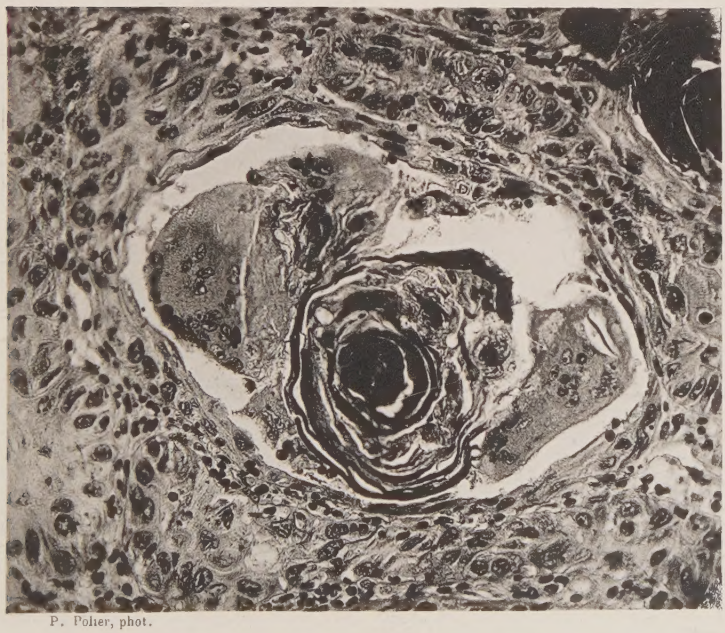


FIG. 4



P. Pohier, phot.

FIG. 5

Phototypie A. Bergeret et Cie. — Nancy.